

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 62-201806

(43)Date of publication of application : 05.09.1987

(51)Int.Cl.

A61K 6/00
// A61K 47/00

(21)Application number : 61-168096

(71)Applicant : MITSUI PETROCHEM IND LTD

(22)Date of filing : 18.07.1986

(72)Inventor : MIYAMOTO RYOICHI
TANIMURA YUKINORI
FUJI SABURO
SAKASHITA TAKESHI

(30)Priority

Priority number : 36025990 Priority date : 21.11.1985 Priority country : JP

(54) CURABLE COMPOSITION FOR DENTAL SUSTAINED RELEASE PREPARATION

(57)Abstract:

PURPOSE: The titled composition which is effective for preventing tooth decay, releases a drug in the oral cavity after polymerization and keeps release of drug for a long period, obtained by blending a poly(meth)acrylic acid ester monomer with a polymerization initiator and a drug in a specific ratio.

CONSTITUTION: 100pts.wt. poly(meth)acrylic acid ester monomer is blended with 0.01W5pts.wt. polymerization initiator, 0.05W25pts.wt. agent (e.g. oral cavity drug, germicide, enzymatic preparation or fluorine preparation) and preferably a filler and the drug is released in the oral cavity after polymerization. 2,2- Bis[4-(3-methacryloxy-2-hydroxypropoxy)-phenyl]propane, etc., may be cited as the poly(meth)acrylic acid ester and dibenzoyl peroxide as the polymerization initiator. The blending ratio of the filler is preferably 35W800pts.wt.

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-201806

⑬ Int.Cl.⁴ 識別記号 庁内整理番号 ⑭ 公開 昭和62年(1987)9月5日
A 61 K 6/00 7166-4C
// A 61 K 47/00 3 3 2 C-6742-4C
審査請求 未請求 発明の数 2 (全7頁)

⑮ 発明の名称 歯科用徐放性薬剤用硬化性組成物

⑯ 特 願 昭61-168096

⑰ 出 願 昭61(1986)7月18日

優先権主張 ⑱ 昭60(1985)11月21日 ⑲ 日本(JP) ⑳ 特願 昭60-259900

㉑ 発 明 者 宮 本 了 一 岩国市室の木町1丁目2番6号

㉒ 発 明 者 谷 村 幸 憲 岩国市牛野谷町1丁目13番2号

㉓ 発 明 者 藤 三 郎 大竹市玖波5丁目1番15号

㉔ 発 明 者 阪 下 健 岩国市青木町3丁目1番40号

㉕ 出 願 人 三井石油化学工業株式 東京都千代田区霞が関3丁目2番5号
会社

㉖ 代 理 人 弁理士 高木 千嘉 外1名

明 細 書

1. 発明の名称 歯科用徐放性薬剤用硬化性組成物

2. 特許請求の範囲

1) ポリ(メタ)アクリル酸エステルモノマー

100重量部に対して重合開始剤0.01乃至

5重量部および薬剤0.05乃至2.5重量部と

から成り、重合後に薬剤が口腔内で徐放されるようになっていることを特徴とする歯科用徐放性薬剤用硬化性組成物。

2) ポリ(メタ)アクリル酸エステルモノマー

が、2官能性以上の多官能性モノマーである

ことを特徴とする特許請求の範囲第1項に記載

の硬化性組成物。

3) 重合開始剤が、ラジカル重合開始剤である

ことを特徴とする特許請求の範囲第1項に記載

の硬化性組成物。

4) 重合開始剤が、光重合開始剤であることを

特徴とする特許請求の範囲第1項に記載の硬化性組成物。

5) 薬剤が、口腔薬剤、殺菌剤、酵素製剤および

フッ素製剤から選ばれるものであることを

特徴とする特許請求の範囲第1項に記載の硬化性組成物。

6) 薬剤が、充填剤に吸着されていることを特

徴とする特許請求の範囲第1項に記載の硬化性組成物。

7) ポリ(メタ)アクリル酸エステルモノマー

100重量部に対して充填剤5乃至1000重

量部および重合開始剤0.01乃至5重量部と、

薬剤0.05乃至2.5重量部とから成り、重合

後に薬剤が口腔内で徐放されるようになって

いることを特徴とする歯科用徐放性薬剤用硬

化性組成物。

8) ポリ(メタ)アクリル酸エステルモノマー

が、2官能性以上の多官能性モノマーであることを特徴とする特許請求の範囲第7項に記載の硬化性組成物。

9) 重合開始剤が、ラジカル重合開始剤であることを特徴とする特許請求の範囲第7項に記載の硬化性組成物。

10) 重合開始剤が、光重合開始剤であることを特徴とする特許請求の範囲第7項に記載の硬化性組成物。

11) 薬剤が、口腔薬剤、殺菌剤、酵素製剤およびフッ素製剤から選ばれたものであることを特徴とする特許請求の範囲第7項に記載の硬化性組成物。

12) 薬剤が、充填剤に吸着されていることを特徴とする特許請求の範囲第7項に記載の硬化性組成物。

3. 発明の詳細な説明

的に放出しうるポリマー組成物が強く望まれている。

(発明の目的)

本発明は、歯科用薬剤が長期にわたって持続的に放出しうる硬化性組成物を提供することを目的とする。

(目的を達成するための手段)

本発明においては、マトリックスをポリメタクリル酸からポリ(メタ)アクリル酸エステルモノマーへ代えることによつて、長期の持続的な放出を可能にした(1日後100 μ g \rightarrow 9日後50 μ g)。本発明の目的物である硬化性組成物は、ポリ(メタ)アクリル酸エステルモノマー100重量部に対して重合開始剤0.01乃至5重量部および薬剤0.05乃至25重量部とから成り、重合後に薬剤が口腔内で徐放されるようになつてい

(産業上の利用分野)

本発明は、歯科用の徐放性薬剤用硬化性組成物に関する。即ち、薬剤が口腔内で徐放されるようになつてい

(従来の技術)

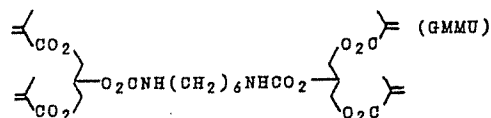
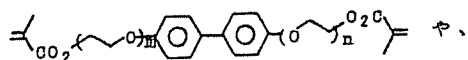
近年、医療用の種々の薬剤を担持したポリマーが開発販売されるようになつてきている〔玄丞休著、「高分子加工」1982巻439頁(1982年)〕。さらに歯科用でも最近この種のポリマーを開発することが必要とされていることが報告されている〔I.M.Brook著「Br.Dent.J」157巻11頁(1984年)〕。しかし、実際には、ポリメチルメタクリレート中にクロルヘキシジンを分散させた実験において、初期の段階において多量に溶出してしまい(初日140 μ g \rightarrow 7日後11 μ g)、溶出が長期間持続しないことが判明している。従つて、薬剤が長期にわたって持続

放性薬剤用硬化性組成物が第一の発明として提供され、ポリ(メタ)アクリル酸エステルモノマー100重量部に対して充填剤5乃至1000重量部と重合開始剤0.01乃至5重量部および薬剤0.05乃至25重量部から成り、重合後に薬剤が口腔内で徐放されるようになつてい

ることを特徴とする歯科用徐放性薬剤用硬化性組成物が第二の発明として提供される。

ポリ(メタ)アクリル酸エステルモノマーとしては、2,2-ビス[4-(3-メタクリロキシ-2-ヒドロキシプロポキシ)-フェニル]プロパン(以下「Bis GMA」と略記する)、ジ(メタクリロキシエチル)トリメチルヘキサメチレンジウレタン(以下「UDMA」と略記する)、エチレングリコールジメタクリレート(以下「EDMA」と略記する)、トリエチレングリコールジメタクリレート(以下「Tri-EDMA」と略記する)、ビ

ス-フェノール-Aジメタクリレート(以下「BPDMA」と略記する)、およびトリメチロールプロパントリメタクリレート(以下「TMPT」と略記する)などの他に、



を使用することができる。

充填剤としては、歯科の領域において用いられる無毒性の有機および無機の充填剤のすべてが用いられる。この充填剤は組成物中に配合することによつて硬化後の組成物に対して耐摩耗性、硬さ、圧縮強さ、などを与えると共に、場合によつては下記するようにその吸着性によつて薬剤に対して徐放性を更に向上する効果をも与えるものである。

ので、例えば充填剤として超微粒子シリカを用いる場合にはその使用割合は前記モノマー100重量部あたり30乃至900重量部、好ましくは35乃至250重量部、とくに好ましくは40~190重量部であり、また充填剤としてガラス粉末を用いる場合にはその使用割合は40乃至1000重量部、好ましくは60乃至900重量部である。

重合開始剤としては、通常のラジカル重合開始剤または光重合開始剤を使用することができる。

ラジカル重合開始剤として具体的には、ジブチルペルオキシド、ジプロピルペルオキシド、ジブチルペルオキシド、ジカプリルペルオキシド、ジラウリロイルペルオキシド、ジベンゾイルペルオキシド、p,p'-ジクロルベンゾイルペルオキシド、p,p'-ジメトキシベンゾイルペル

これらの充填剤のうち、無機充填剤としてはガラス粉末、1 μ ~10 μ のガラスビーズ粒状シリカ、熔融シリカ、超微粒子シリカ(直径1 μ m~1000 μ mのものを含む)アルミナ、シリカアルミナ、チタニア、ジルコニアなどを挙げることができる。また有機充填剤としてはガラス粉末、ガラスビーズ粒状シリカ、熔融シリカ、超微粒子シリカなどを(ポリ)メタアクリル酸エステル系ポリマーで被覆した有機質複合充填剤などを挙げることができる。

これらの充填剤の配合割合はポリ(メタ)アクリル酸エステルモノマー100重量部に対して一般に5乃至1000重量部、好ましくは30乃至900重量部、好ましくは35乃至800重量部の割合で用いることが可能である。しかしこの充填剤の使用割合は使用する充填剤の種類、期待する効果によつて種々に変化するも

オキシド、p,p'-ジメチルベンゾイルペルオキシド、p,p'-ジニトロベンゾイルペルオキシドなどの有機過酸化物を例示することができる。これらのうちでは、ジベンゾイルペルオキシドが好ましい。該有機過酸化物を使用する場合には、必要に応じてN,N-ジメチルアニリン、N,N-ジメチルトルイジン、N,N-ジエチルトルイジン、N,N-ジメチル-p-tert-ブチルアニリン、N,N-ジメチルアニシジン、N,N-ジメチル-p-クロルアニリンなどの芳香族アミン類を併用することもできるし、ベンゼンスルフィン酸、o-トルエンスルフィン酸、p-トルエンスルフィン酸、エチルベンゼンスルフィン酸、デシルベンゼンスルフィン酸、ドデシルベンゼンスルフィン酸、クロルベンゼンスルフィン酸、ナフタリンスルフィン酸などの芳香族スルフィン酸またはその塩類を併用することもで

きる。

ラジカル重合開始剤を用いる場合には、組成物は歯への施用後ラジカル重合反応の完結によつて硬化する。この硬化のために必要な時間は使用するポリ(メタ)アクリル酸エステルモノマーおよび重合開始剤の種類や反応温度などの条件によつて相違するが、例えば過酸化ベンゾイルとN,N-ジメチル-p-トルイジンとを用いる場合についてみれば、数10秒～数分間の範囲の時間で実用上十分な強度の硬化組成物が得られる。

光重合開始剤としては具体的には、ジアセチル、2,3-ペンタンジオン、ベンジル、ジメトキシベンジル、4,4'-ジクロルベンジル、カンファークノンなどの α -ジケトカルボニル化合物などを例示することができる。該 α -ジケトカルボニル化合物を光重合開始剤として使用する

が硬化する。この硬化に必要な時間は使用するポリ(メタ)アクリル酸エステルモノマーおよび光重合開始剤の種類や量および充填物が含まれる場合にはその量によつても、また使用する光源の種類によつても相違するが、例えばカンファークノンとN,N-ジメチルアニリンとを用いる場合についてみれば、数秒～数分間の範囲の時間で実用上十分な強度の硬化組成物が得られる。

これらの重合開始剤はポリ(メタ)アクリル酸エステルモノマー100重量部に対して、一般に0.01乃至5重量部の量で用いられる。

薬剤には、口腔薬剤、殺菌剤、酵素製剤およびフッ素製剤から選ばれる1種または複数種類の薬剤が用いられる。これらの薬剤はその種類、期待される薬効、期待される徐放時間、などの条件に応じて、前記モノマー100重量部に対

る場合には、必要に応じてトリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルジフェニルアミン、4-ジメチルアミノベンズアルデヒド、4-(メチルヘキシルアミノ)ベンズアルデヒド、4-ジメチルアミノ安息香酸、4-ジエチルアミノ安息香酸、4-(メチルシクロヘキシルアミノ)安息香酸、4-ジメチルアミノ安息香酸メチル、N,N-ジメチルアミノエチルメタクリレート、N,N-ジエチルアミノエチルメタクリレートなどのアミン類を併用することでもできる。光重合開始剤を用いる場合には、光重合開始剤を配合した組成物を歯に適用したのち、これに光を照射する。照射する光としてはキセノンランプ光、水銀ランプ光、ハロゲンランプ光がありうる。この光照射によつて光開始剤の分解によるラジカルの反応順序によつて組成物

して0.05～25重量部の範囲の量で配合される。

この薬剤の具体例としては、口腔薬剤としては例えばベンコマイシン、エリスロマイシン、スピラマイシン、アクチナポリン、マクロライド抗生物質(00 10232)のようなものが、殺菌剤としては界面活性剤(ベンズアルコニウムクロリド、セチルピリジニウムクロリドなど)、重金属(水銀化合物、銀化合物など)、無機塩素化合物(次亜塩素酸カルシウム、次亜塩素酸ソーダなど)、有機塩素化合物(トリクロルイソシアヌル酸、ジクロルイソシアヌル酸など)、ヨード化合物(ヨードホルム、ヨード化フェノール)、フェノール化合物(フェノール、p-クロルフェノール、ピチオノール、2,4,4'-トリクロロ-2'-ヒドロオキシジフェニルエーテルなど)、ビグアニド誘導体(クロルヘキシジンなど)のようなものが、酵素製剤としてはデ

キストラナーゼ、グルカナーゼ、イヌラーゼ、グリコシダーゼのようなものが、またフッ素製剤としてはフッ化カルシウム、フッ化スズ、フッ化ナトリウム、フッ化カリウムのようなものが挙げられる。これらの薬剤は夫々単独でもまたは複数種類で組合わせて用いることもできる。

これらの薬剤の徐放性をさらに向上するために、この組成物の配合成分の充填剤成分に多孔質であつてそれ自体が吸着性を有しており、この組成物の配合成分の薬剤を一時的に吸着し、時間の経過と共にこの薬剤を徐々に放出するものを用いることが好ましい。このような多孔質の充填剤成分としては、例えばシリカ、アルミナ、シリカアルミナ、ゼオライトのようなものを挙げることができる。

本発明による組成物は、歯科の医療領域にお

イラー（シリカをトリメチロールプロパントリメタクリレートポリマーで処理したもの）を用い、また薬剤としてクロルヘキシジンを用いた場合についてみれば、10日後でも薬剤の放出が低下しなかつたので、長期にわたる虫歯予防の効果が期待できる硬化物が得られたのである。

以下に本発明を実施例により更に詳しく説明する。

（実施例）

実施例 1

トリメチロールプロパントリメタクリレート 50重量部と、2,2,4-トリメチルヘキサメチレンジイソシアナート/ヒドロキシエチルメタクリレート＝ $\frac{1}{2}$ （モル/モル）付加体（以下「UDMA」と略記する）50重量部と、アエロジル（日本アエロジル株式会社製、アエロジル OX 50）60重量部と、過酸化ベンゾイル 1重量部

いて、補綴材料として歯の表面に歯を被覆する薬剤として施されるか、または歯の損傷または歯による空洞部分などに充填されまたは、歯冠の回復に使用され、重合開始剤の作用による重合反応後硬化された組成物に変換されるものである。

（本発明によつて達成しえた効果）

以上詳述したように、本発明の組成物は、硬化後に組成物中に含有される薬剤が長期間にわたり徐々に放出されるものである。

また、組成物が充填剤を含むものである場合には、硬化後の組成物には、耐磨耗性、硬さ及び圧縮強さなどがさらに付与され、薬剤に対する徐放性も向上する。

即ち、本発明の組成物では、例えばウレタン系のジメタクリレート(UDMA)をポリメタクリレートエステル成分とし、充填剤として有機質フ

とをロールで混練した後に、温度120℃のプレスにて100kg/cm²の圧力で10分間加熱し板状として、ボールミルで粉碎し約10μの粒径の有機質ファイラーを得た。

この有機質ファイラー225重量部とUDMA100重量部と、カンファークリノン0.6重量部と、クロルヘキシジン3重量部とを混ぜペースト状物を得た。これを歯科用のキセノンランプ（西独国Kulzer社製デンタカラー）を用いて、90秒間光照射して硬化物を得た。硬化物は、ブリネル硬度24、圧縮強さ3100kg/cm²、曲げ強さ580kg/cm²であつて良好であつた。

この硬化物を1mlの水中に浸漬し、蒸留水中給水量＝排水量＝1ml/日で水抽出を行ない、抽出水を25mlに濃縮後、抽出水中のクロルヘキシジン量をUVスペクトルを用いて測定した。結果を表1に示した。

表 1

クロルヘキシジン溶出量(サンプル0.4g使用の場合)

| | 1日後 | 2日後 | 6日後 | 9日後 |
|----------------------|-----|-----|-----|-----|
| 溶出量(μg) | 100 | 80 | 60 | 50 |

実施例 2

実施例1と同様の有機質ファイラー155重量部とアエロジル(日本アエロジル株式会社製、アエロジルRM50)115重量部(充填剤合計270重量部)と、トリエチレングリコールジメタクリレート50重量部と、UDMA25重量部と、1,3-ビス(メタクリロキシエトキシ)ベンゼン25重量部(ポリ(メタ)アクリル酸エステルモノマー合計100重量部)と、カンファークイノン0.27重量部と、N,N-ジメチルアミノ安息香酸0.27重量部と、クロルヘキシジン11重量部とを混和し、ペースト状物を得た。

このペースト状物を、歯科用光重合器(西独

この硬化物を1mlの水中に浸漬し、実施例1と同様に水抽出を行い、抽出水中のCaFをプラズマ発光分析で測定した。結果を表3に示した。

表 3

CaF溶出量(サンプル0.4g使用の場合)

| | 1日後 | 2日後 | 6日後 | 10日後 |
|----------------------|-----|-----|-----|------|
| 溶出量(μg) | 70 | 45 | 25 | 20 |

実施例 4

実施例2において、 γ -メタクリロイルオキシプロピルトリメトキシシランで処理(バリウムガラスに対して3重量%)したバリウムガラス(日本電気硝子社製GA-13、平均粒径7.8 μ)583重量部、微粉末シリカ(日本アエロジル社製RM-50、平均粒径0.04 μ)150重量部、UDMA100重量部、カンファークイノン0.5重量部、N,N-ジエチルアミノ安息香酸0.5重量部およびクロルヘキシジングルコン酸塩15重量

部Kulzer社製トランスルックス)を用いて40秒間光照射して硬化物を得た。この硬化物は、ブリネル硬度51、圧縮強さ3,275 kg/cm^2 、曲げ強さ729 kg/cm^2 であつた。

この硬化物を1mlの水中に浸漬し、実施例1と同様に、水抽出を行ない、抽出物中のクロルヘキシジン量を測定した。結果を表2に示した。

表 2

クロルヘキシジン溶出量(サンプル0.4g使用の場合)

| | 1日後 | 2日後 | 6日後 | 9日後 |
|----------------------|-----|-----|-----|-----|
| 溶出量(μg) | 150 | 100 | 60 | 45 |

実施例 3

実施例1においてクロルヘキシジン3重量部の代わりにフッ化カルシウム3重量部を用いた他は、実施例1と同様に硬化物を得た。硬化物はブリネル硬度22、圧縮強さ2,800 kg/cm^2 、曲げ強さ490 kg/cm^2 であつた。

部とを混和し、ペースト状物を得た以外は実施例2の方法に従つて硬化物を得た。この硬化物はブリネル硬度60、圧縮強さ2,500 kg/cm^2 、曲げ強度1,350 kg/cm^2 であつた。この硬化物を1mlの水中に浸漬し、実施例1と同様に水抽出を行ない、抽出物中のクロルヘキシジングルコン酸塩量を測定した。結果を表4に示した。

表 4

クロルヘキシジングルコン酸塩溶出量(サンプル0.4g使用の場合)

| | 1日後 | 2日後 | 7日後 | 30日後 |
|----------------------|-----|-----|-----|------|
| 溶出量(μg) | 80 | 50 | 30 | 20 |

実施例 5

UDMA100重量部にベンゾイルペルオキシド1重量部を混合したA液とUDMA100重量部にN,N-ジメチル-p-トルイジン1重量部、クロルヘキシジン2重量部を混合したB液とを等重量混合して硬化物を得た。この硬化物のブリ

ネル硬度は17、圧縮強さは890 kg/cm^2 、曲げ強度は620 kg/cm^2 であつた。この硬化物を1mlの水中に浸漬し、実施例1と同様に水抽出を行ない抽出物中のクロルヘキシジン量を測定した。結果を表5に示した。

表 5

クロルヘキシジン溶出量(サンプル1.4g使用の場合)

| | 1日後 | 2日後 | 7日後 | 30日後 |
|----------------------|-----|-----|-----|------|
| 溶出量(μg) | 90 | 60 | 35 | 25 |

特許出願人 三井石油化学工業株式会社

代理人 弁理士 高 木 千 嘉



外 1 名